

## آترواسکلروز پیش بالینی، یک مقاله مروری

حسین فخرزاده<sup>\*</sup>، فرشاد شریفی<sup>۱</sup>

### چکیده

درصد قابل توجهی از قربانیان حوادث قلبی- عروقی، عوامل خطر ساز کلاسیک را ندارند. این مساله پژوهشگران را بر آن داشته تا روش‌های نوین شناسایی آترواسکلروز پیش بالینی را به منظور بکار بستن اقدامات مؤثر پیشگیرانه به کار بندند. بیش از یک سوم افرادی که با روش‌های تشخیصی افزایش ضخامت اینتیمای- میدیای کاروتید، امتیاز کلسیم شریان کرونری، سختی شریانی و اتساع با واسطه افزایش جریان شریان بازویی ارزیابی شده‌اند به درجاتی از آترواسکلروز پیش بالینی مبتلا بوده‌اند. مقاله حاضر یک مقاله مروری روایتی از مقالات چاپ شده در Pub med قابل دسترس در سایت دانشگاه علوم پزشکی تهران از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۰ در مورد آترواسکلروز پیش بالینی و روش‌های متفاوت شناسایی آن است. آترواسکلروز پیش بالینی اهمیت فوق العاده‌ای دارد چون درمان طبی بیماری قلبی عروقی پایدار به اندازه روش‌های تهاجمی تر نظیر استنت گذاری مؤثر است. از سوی دیگر نشانگرهای جایگزین آترواسکلروز می‌توانند به تشخیص زود هنگام حوادث ناگوار کمک کند. از سوی دیگر این روش‌ها می‌تواند در مانیتورینگ تاثیر درمان در افراد با ریسک متوسط تا بالا سیستم امتیازدهی فرامینگهام استفاده شود.

**واژگان کلیدی:** آترواسکلروز، ضخامت اینتیمای میدیای کاروتید، امتیاز کلسیم شریان کرونری، اتساع با واسطه افزایش جریان شریان بازویی، سختی شریانی، مقاله مروری روایتی

۱- مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>\*</sup> **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، کد پستی ۱۴۱۱۴۱۳۳۷ تلفن: ۸۸۲۲۰۰۳۷، نمابر: ۸۸۲۲۰۰۵۲، پست الکترونیک: fakhrzad@tums.ac.ir

## مقدمه

درصد قابل توجهی از قربانیان حوادث قلبی- عروقی اعم از سکته قلبی و سکته مغزی<sup>۱</sup> دارای عوامل خطر ساز کلاسیک نیستند [۱-۳]. در پاره‌ای از منابع تا ۵۰ درصد بیماران کرونری قلب فاقد عوامل خطرزای کلاسیک ذکر شده‌اند [۴]. اگرچه این درصد توسط گروهی دیگر از صاحب نظران مورد نقد قرار گرفته است [۵]، با این حال شواهد به دست آمده در طول دهه اخیر آنقدر قوی بوده است که پژوهشگران را بر آن داشته تا به تلاش برای یافتن روش‌های نوینی جهت تشخیص سریع‌تر آترواسکلروز و پیشگیری از عواقب ناگوار آن پردازند. آترواسکلروز یک بیماری مزمن التهابی پیشرونده است که از کودکی شروع می‌شود و تا مدت‌ها بدون علامت می‌ماند [۶]. در کالبد شکافی ۵۰٪ سربازان آمریکایی با میانگین سنی ۲۲/۱ سال که در جنگ ویتنام جان باختند، شواهد آترواسکلروز به اثبات رسید [۷]. همچنین بررسی نوجوانان و جوانانی که به علل غیر قلبی- عروقی فوت کرده بودند، وجود پلاک‌های حاوی چربی و پلاک‌های فیروز را در دیواره شریان‌های کرونری آن‌ها نشان داد [۸].

نشانه‌های جدیدتری برای شناخت بروز آترواسکلروز در سنوات اخیر معرفی شده‌اند. این باور وجود دارد که این نشانه‌ها بهتر از روش‌های سنتی قادر هستند که افراد در معرض خطر را شناسایی کنند. آترواسکلروز تشخیص داده شده بوسیله این روش‌ها که هنوز از نظر بالینی علامت‌دار نشده است را آترواسکلروز پیش‌بالینی می‌گویند [۹]. بسیاری از پارگی‌های پلاک‌ها بی علامت هستند و در ارزیابی پس از مرگ<sup>۲</sup> یافت می‌شوند [۹]. با این حال در ۶۱٪ کسانی که دچار مرگ ناگهانی قلبی می‌شوند، پلاک‌های پاره ترمیم شده مشاهده می‌شوند [۱۰].

شیوع آترواسکلروز پیش‌بالینی<sup>۳</sup> ۵۰٪ مردان و ۶۴٪ زنانی که در آمریکا از مرگ ناگهانی قلبی فوت می‌کنند هیچ علائم قلبی از بیماری عروق کرونر (CAD) نشان نداده و در معرض خطر شدید ابتلا به حملات قلبی نیز قرار ندارند. به عبارت دیگر از لحاظ امتیاز خطر فرامینگهام،

(FRS) آنها در سطح پرخطر نیستند [۶،۱۱]. این شواهد و یافته‌ها در طی دو دهه اخیر پژوهشگران را بر آن داشته که به دنبال نشانه‌های جدیدتری به منظور تشخیص سریع‌تر آترواسکلروز و پیشگیری مؤثرتر از عوارض قلبی- عروقی آن در آینده باشند. در مطالعه سلامت قلب و عروق<sup>۴</sup> در آمریکا که در بیش از ۵۰۰۰ نفر از افراد بالاتر از ۶۵ سال انجام شد، شیوع آترواسکلروز پیش‌بالینی (SCA) در مردان ۳۸٪ و در زنان ۳۶٪ برآورد شد [۱۲].

در ایران در مطالعه طباطبایی یزدی و همکارانش شیوع آترواسکلروز در اتوپسی مردان ایرانی ۷۳/۱ درصد و در زنان ایرانی ۶۱/۵ درصد در عروق کرونر گزارش گردید [۱۳]. همچنین میزان DALYs از دست رفته به علت بیماری‌های ایسکمیک قلبی در ایران در مطالعه نقوی و همکارانش بیش از ۹۵۰ روز گزارش گردید [۱۴].

این مطالعه بر آن است که مروری روایتی بر روش‌های تشخیص آترواسکلروز پیش‌بالینی و استفاده‌های بالینی آنها در مطالعات چاپ شده در Pubmed از سال ۱۹۹۰ تا سال ۲۰۱۰ ارائه دهد.

## روش‌های تشخیص آترواسکلروز پیش‌بالینی

در این بحث به اختصار نشانه‌های آترواسکلروز پیش‌بالینی بیان خواهند شد.

۱. *Carotid Intima Media Thickness (CIMT)*: سنجش ضخامت اینتیمای مدیای شریان‌های کاروتید با سونوگرافی B-mode انجام می‌شود.

ضخامت اینتیمای مدیا [حد فاصل شروع لایه اینتیمای تا انتهای لایه میدی (شکل ۱، حد فاصل بین دو پیکان)] در اثر آترواسکلروز افزایش می‌یابد.

CIMT بدنبال مطالعات اپیدمیولوژیک گسترده Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)، Rotterdam و Cardiovascular Health Study (CVHS) Study به عنوان نشانگر خطر حوادث قلبی- عروقی تعیین شده است [۱۵-۱۷]. مطالعه ARIC در ۱۲۸۴۱ مرد و زن ۴۵ تا ۶۴ ساله به مدت ۴ تا ۷ سال ادامه یافته و مطالعه CVHS در بیش از ۵۸۰۰ آمریکایی بیش از ۵۵ سال انجام

1- Stroke

2- Postmortem

3- Subclinical atherosclerosis

4 Cardiovascular Health Study

می‌شود [۲۳]. همچنین در مطالعه CLAS نشان داده شد که کاهش CIMT با کاهش حوادث قلبی عروقی همراه است [۲۳]. CIMT می‌تواند نشانگر خوبی برای تاثیر مداخلات درمانی در جهت کاهش خطر قلبی عروقی باشد.

مطالعه METEOR<sup>۵</sup> نشان داد که درمان تهاجمی با Rosuvastatin به میزان ۴۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۲ سال ضمن کاهش LDL-C به میزان ۷۶ mg/dl (۴۹٪)، باعث کاهش ضخامت اینتیمای می‌شود، در حالی که در گروه دارونما ضخامت اینتیمای- میدیا افزایش می‌یابد (۰/۰۰۱۴ - میلی‌متر در سال در گروه rosuvastatin در مقایسه با ۰/۰۱۳۱+ میلی‌متر در سال در گروه دارونما) [۲۸]. بطور کلی CIMT یک نشانگر ریسک مستقل برای حوادث قلبی عروقی در آینده است و به عنوان یک روش غیر تهاجمی استاندارد به وسیله انجمن قلب آمریکا برای ارزیابی خطر قلبی-عروقی توصیه شده است [۲۹].

۲. **Coronary Artery calcium Score (CAC)**. اساس این روش محاسبه مساحت pixel های کلسیم در سرخرگ‌های کرونر به منظور تعیین تراکم کلسیم در دیواره این شریان‌ها است و بدین ترتیب بار<sup>۶</sup> آترواسکلروز کرونر را مشخص می‌کند (شکل ۲).

در برش‌نگاری رایانه‌ای با تابش الکترون (EBCT) صفحه‌ای از جنس تنگستن با اشعه الکترونی بمباران می‌شود و نواحی که چگالی بیش از ۱۳۰ واحد<sup>۷</sup> Hounsfield دارند از لحاظ شدت کلسیم کرونر به طور کمی قابل محاسبه می‌شوند [۳۰]. این روش حساسیت و ویژگی زیادی برای تشخیص احتمال ابتلا به angiographic disease (انسداد کرونر در حدی که نیاز به آنژیوگرافی داشته باشد) دارد (شکل ۳).

شده است. معمولاً افراد با  $CIMT \geq 1/0 \text{ mm}$  یا در بالاترین پنجم<sup>۱</sup> در معرض خطر بالاتر حملات قلبی-عروقی هستند. در مطالعات جمعیتی، افزایش ضخامت CIMT بین ۰/۰۲-۰/۰۵ میلی‌متر در سال برآورد شده است [۱۸]. در پنجمین گزارش کارگروه پیشگیری انجمن قلب آمریکا، اندازه‌گیری CIMT در افراد بالای ۴۵ سال که در گروه خطر متوسط<sup>۲</sup> هستند، توصیه شده است [۱۹]. ارتباط بین CIMT و بیماری شریان‌های کرونری قلب (CAD) در مطالعات بزرگ اپیدمیولوژیک به اثبات رسیده است. پژوهشگران مطالعه ARIC نشان دادند که CIMT مستقیماً با حوادث کرونری و حوادث عروقی مغز، قلب و اندام‌ها همراهی دارد [۲۰]. Lorenz و همکاران با فراتحلیل (meta-analysis) ۸ مطالعه در مورد ارتباط CIMT با حملات قلبی-عروقی دریافتند که به ازای هر ۰/۰۱ میلی‌متر افزایش ضخامت CIMT خطر سکته مغزی تا ۱/۱۸ برابر و خطر سکته قلبی تا ۱/۲۶ برابر افزایش می‌یابد [۲۱]. به علاوه افزایش CIMT با افزایش توده بطن چپ (LV mass) و همچنین با خطر بیشتر انفارکتوس قلبی و سکته مغزی در افراد مسن‌تری که قبلاً کاملاً بی علامت بودند همراه است [۲۲-۲۴]. Crouse و همکارانش نشان دادند در مردانی که CIMT آنها در بالاترین چارک<sup>۳</sup> می‌باشد احتمال ابتلا به گرفتاری بحرانی<sup>۳</sup> رگ، تا ۱۰ برابر بیشتر و در مردانی که در پایین‌ترین چارک بودند احتمال داشتن شریان‌های کرونر نرمال<sup>۶</sup> برابر بیشتر است [۲۵]. همچنین در افراد بدون علامت افزایش CIMT با تست ورزش مثبت همراهی دارد [۲۶].

مطالعه جمعیتی Suita بر روی ۴۰۰۰ نفر از مردان و زنان در ژاپن نشان داد که سرعت افزایش ضخامت CIMT در مردان بیش از زنان (۰/۰۰۷۵ mm/y در مردان در مقابل ۰/۰۰۶۹ در زنان) است [۲۷]. مطالعه آینده‌نگر Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) طی ۸ ماه و ۱۰ سال نشان داد که به ازای هر ۰/۰۳ میلی‌متر افزایش سالانه ضخامت CIMT خطر نسبی سکته یا مرگ قلبی ۲/۲ برابر

- 
- 1- Quintile
  - 2- Intermediate risk
  - 3- Quartile
  - 4- Critical 3 vessel disease

5- Measuring effects on intima media thickness an evaluation of Rosuvastatin

6- Burden

۷- یکای هانسفیلد (Hounsfield units): واحدی است که در برش‌نگاری کامپیوتری مورد استفاده قرار می‌گیرد، و با HU نشان داده می‌شود. این یکان نشان دهنده چگالی نسبی عضوهای بدن انسان می‌باشد. پرتوهای X هنگام عبور از داخل بدن بر حسب شدت چگالی (density) اعضایی که از آنها عبور می‌کنند به درجات متفاوتی تضعیف می‌شوند. بنابر این شدت pixel های ایجاد شونده متفاوت خواهد بود.

عامل‌های خطر ساز در آنها صورت گیرد و اگر CAC بزرگتر از ۴۰۰ باشند، تست‌های تشخیصی دقیق‌تر مانند اسکن تالیوم یا MSCT کرونر در آنها صورت گیرد [۳۴]. همچنین نشان داده شده است که CAC ارزش پیشگویی کننده بهتری نسبت به امتیاز خطر فرامینگهام در مورد تخمین بار پلاک پروگزیمال (Proximal plaque burden) دارد [۳۵]. با این حال CAC نمی‌تواند پلاک‌های آسیب‌پذیر (vulnerable) یا در معرض خطر پارگی را مشخص کند. مزیت EBCT برخلاف MSCT کرونر در ناچیز بودن میزان اشعه‌ای است که بیمار در معرض آن قرار می‌گیرد [۳۶].

۳. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*: مزیت این روش آن است که می‌تواند به تفکیک حجم و محتویات پلاک آتروم (شامل Fibrous cap، Lipid core، Calcium، Hemorrhage و ترومبوز) را مستقیماً قابل رؤیت نماید. MRI افتراق بین محتویات پلاک را از طریق تحلیل خواص فیزیکی و شیمیایی آن مانند مقدار آب، غلظت و ترکیبات شیمیایی، وضعیت فیزیکی و حرکات مولکولی اجزای آن تشخیص می‌دهد. این روش غیر تهاجمی و بدون قرار دادن فرد مورد آزمایش در معرض اشعه X است. مطالعات فرامینگهام نشان داد که آترواسکلروز آئورت در MRI همراهی زیادی با عوامل خطر کرونر دارد [۳۷]. MRI نشان داده است که استاتین‌ها می‌توانند سطح پلاک افراد هایپرکلسترولمیک را در آئورت ۵/۲٪ و در سرخرگ کاروتید ۷٪ کاهش دهند [۳۸]. امروزه نسل جدید دستگاه‌های MRI با قدرت تفکیک خیلی بالا<sup>۲</sup> می‌تواند پلاک‌های در معرض خطر پارگی را مشخص نماید. با استفاده از High Resolution MRI در مطالعه<sup>۳</sup> ORION نشان داده شد که درمان با Rosuvastatin به مدت ۲ سال باعث کاهش هسته نکروتیک مملو از چربی<sup>۴</sup> در پلاک آتروم به میزان ۱۸ تا ۳۶ درصد شد و مهم این که در هیچ یک از این بیماران در طی این ۲ سال پلاک غنی از لیپید جدیدی تشکیل نشد [۳۹]. در آینده افزایش قدرت تفکیک دستگاه‌های MRI در حد کمتر از میلی‌متر (Submillimeter)

ارزش این روش برای پیشگویی آترواسکلروز کرونر قابل مقایسه با روش تهاجمی فراصوت نگاری درون رگی (IVUS) است [۳۱]. همچنین مقدار کلسیم شریان کرونر با وسعت و شدت آترواسکلروز کرونر در آنژیوگرافی همراهی دارد [۱۹].

CAC بزرگتر از ۴۰۰ یا بزرگتر از صدک ۷۵ برای سن و جنس، مثبت تلقی می‌شود [۳۲]. CAC با افزایش سن بالا می‌رود و با عامل‌های خطر اصلی قلب و عروق یعنی دیابت، پرفشاری خون، کلسترول و مصرف سیگار همراهی دارد [۳۲].

مطالعات همگروهی در جمعیت‌های زیادی نشان داده‌اند که CAC با حوادث کرونری ارتباط زیادی دارد. بطور کلی خطر حوادث حاد کرونری در کسانی که CAC بالاتر از سطح median دارند، ۴ برابر یا بیشتر می‌شود [۱۹]. همچنین ارزش افزوده بر امتیاز خطر فرامینگهام در پیشگویی مرگ و میر قبلی عروقی دارد و این امر از طریق منحنی‌های Receiver Operating Characteristics (ROC)<sup>۱</sup> مستند شده است [۱۹]. بطور طبیعی CAC سالانه بین ۲۲ تا ۵۲ درصد افزایش می‌یابد ولی در افراد در معرض خطر بالا، سرعت این پیشرفت بیشتر است [۱۹].

درمان تهاجمی با استاتین‌ها سرعت پیشرفت CAC را کند می‌کند [۳۳]. برطبق توصیه NCEP-ATP III در افرادی که CAC بالاتر از صدک ۷۵ برای سن و جنس دارند توصیه شده است که مداخله تهاجمی برای کنترل عامل‌های خطر ساز قلبی - عروقی انجام شود. مثلاً اگر LDL هدف در این افراد کمتر از ۱۳۰ mg/dl باشد، در صورتی که CAC بالاتر از صدک ۷۵ داشته باشند باید LDL آنها را به کمتر از ۱۰۰ mg/dl رساند [۱۹].

در همایش سی و چهارم Bethesda نیز توصیه شده است افراد گروه در معرض خطر متوسط (خطر حوادث قلبی عروقی ۱۰ ساله بین ۶ تا ۲۰ درصد) از لحاظ آترواسکلروز پیش‌بالینی غربالگری شوند. اگر این افراد CAC بزرگتر از صدک ۷۵ به ازای سن و جنس داشته باشند، کنترل تهاجمی

۱- ROC curve: روشی گرافیک که در اپیدمیولوژی برای ارزیابی توان یک آزمون غربالگری برای تفکیک بین افراد سالم و بیمار بکار می‌رود و از حاصل تقسیم موارد مثبت حقیقی بر مثبت کاذب (TP/FP) به دست می‌آید.

2 High Resolution MRI

3- Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance imaging observation

4- Lipid rich necrotic core

اندوتلیوم و NO در تنظیم فعالیت سالم عروق دریافت نمود [۴۵]. اختلال عملکرد اندوتلیوم بازتابی از بزرگی خطر وقوع حوادث قلبی - عروقی در آینده است [۴۶]. Halcox و همکارانش در بررسی ۳۰۸ نفر از افرادی که آنژیوگرافی کرونر طبیعی داشتند، نشان دادند که در آنهایی که در پاسخ به تزریق استیل کولین داخل کرونر به طور پاراداکسیکال دچار انقباض شریانی<sup>۴</sup> می‌شوند میزان بروز حوادث حاد قلبی- عروقی در آینده بیشتر است [۴۷]. از آنجا که اختلال عملکرد اندوتلیوم یک فرایند سیستمیک است که هم در بستر عروق کرونر و هم در بستر عروق بازویی<sup>۵</sup> روی می‌دهد؛ بنابراین بررسی اندوتلیوم شریان بازویی آینده‌ای از عملکرد اندوتلیوم کرونر است [۴۸، ۴۹]. بررسی اختلال فیزیولوژیک اندوتلیوم شریان بازویی به روش BART با اولتراسونوگرافی به وسیله پروب ۷ تا ۱۲ مگاهرتز اندازه‌گیری می‌شود و قبل از اختلالات آناتومیکی یا بالینی خود را نشان می‌دهد (شکل ۴). در ابتدا قطر شریان بازویی را اندازه می‌گیریم. سپس بازوبند را ۵۰ میلی‌متر جیوه بالاتر از فشار خون سیستول فرد به مدت ۵ دقیقه نگاه می‌داریم. یک دقیقه بعد از آزاد کردن بازوبند مقدار اتساع شریانی را اندازه‌گیری می‌کنیم. افزایش جریان خون به دنبال ایجاد ایسکمی موقت با ایجاد استرس کششی<sup>۶</sup> باعث آزاد شدن NO می‌شود که اصطلاحاً به آن اتساع به واسطه جریان (FMD)<sup>۷</sup> می‌گویند [۴۷]. به دنبال آزاد کردن بازوبند، جریان خون برآکیال تا ۶ برابر افزایش می‌یابد [۴۷]. بطور طبیعی پاسخ اتساعی به دنبال باز کردن بازوبند بیش از ۸ درصد است [۱۹، ۵۰].

کاهش FMD در اثر اختلال عملکرد آندوتلیال با عوامل خطر قلبی مانند سن بالا، جنس مذکر، دیس لیپیدمی، افزایش فشار خون، کشیدن سیگار، دیابت، سابقه فامیلی مثبت و مصرف کافئین همراهی دارد [۵۱، ۵۲]. LDL بالاتر از ۷۵ mg/dl، فشار خون سیستولیک بیش از ۱۰۰ میلی‌متر جیوه، دیابت، سن بیشتر از ۴۰ سال در مردان و بالاتر از ۵۰ سال در زنان، همگی FMD را کاهش می‌دهند

کاربرد این روش را بیشتر خواهد کرد. در حال حاضر این روش هنوز تجربی و گران است.

۴. *Ankle Brachial Index (ABI)*: روشی ساده و کم هزینه برای ارزیابی آترواسکلروز است. معمولاً افراد بالای ۵۰ سال و با خطر متوسط کاندید انجام این آزمون هستند. وقتی میزان تنگی شریانی به حد بحرانی برسد جریان خون در قسمت انتهایی<sup>۱</sup> به تنگی کاهش می‌یابد.  $ABI \leq 0.9$  معمولاً حساسیت ۹۰٪ و ویژگی ۹۸٪ برای تشخیص تنگی متوسط تا شدید شریان‌های محیطی دارد [۲۲]. از آنجا که فقط ۴۰٪ افراد با ABI غیر طبیعی علامت‌دار هستند، این روش می‌تواند بیماری تنگی شریان‌های اندام‌ها را در فاز پیش‌بالینی تشخیص دهد [۴۰].  $ABI \leq 0.9$  یک عامل پیش‌گویی کننده مستقل برای حوادث ناگوار قلبی - عروقی مانند سکته قلبی و مرگ ناگهانی قلبی است [۴۱]. در NCEP-ATP III،  $ABI \leq 0.9$  به عنوان یک معادل بیماری عروق کرونر تعریف شده است که هدف درمانی در این گروه باید رساندن LDL به کمتر از ۱۰۰ mg/dl باشد [۴۲]. ABI همراهی قوی با عوامل خطرزای اصلی قلبی - عروقی دارد [۴۳]. همچنین ABI با CIMT همراهی دارد و به خصوص در افراد بالاتر از ۵۵ سال ارزش افزوده پیش‌گویی کننده علاوه بر عوامل خطر کلاسیک دارد [۴۴].

۵. *Brachial Artery Reactivity Testing (BART)*: اندوتلیوم سالم از طریق آزاد کردن واسطه‌های شیمیایی مانند اکسید نیتریک (NO) می‌تواند تون عروقی<sup>۲</sup> را کنترل کند. در سال ۱۹۷۸ دکتر رابرت فرچگات در طی پژوهش‌های خود متوجه شد که تکه‌های حلقوی بریده شده شریان آئورت خرگوش که لایه اندوتلیوم آن‌ها برداشته شده است، در پاسخ به استیل کولین به صورت پاراداکسیکال منقبض می‌شوند. وی متوجه شد که وجود لایه اندوتلیوم سالم برای اتساع شریانی<sup>۳</sup> ضروری است و ماده EDRF را از اندوتلیوم استخراج کرد. در ماه‌های بعد وی فرضیه‌ای را ارائه و اثبات نمود که به موجب آن EDRF همان اکسید نیتریک بود و در سال ۱۹۹۸ سهمی از جایزه نوبل فیزیولوژی و پزشکی به خاطر تبیین نقش

4- Vasoconstriction

5- Brachial

6- Shear stress

7- Flow Mediated Dilatation

1- Distal

2- Vascular tone

3- Vasodilatation

سرعت انتشار موج نبض (PWV) و افزایش فشار نبض<sup>۵</sup> می‌شود. در شریان‌های کوچک یا آرتریول‌ها که تعیین کننده مقاومت به جریان خون هستند، سخت شدن شریانی منجر به کاهش قطر آنها و افزایش میانگین فشار شریانی می‌شود. در سطح آرتریول‌ها اکسید نیتریک که از اندوتلیوم آزاد شده و به تمام ضخامت جدار رگ نفوذ می‌کند، بر روی سختی آنها اثر عمده می‌گذارد. در شریان‌های بزرگ که دیواره آنها از فیبرهای الاستیک و کلاژن تشکیل شده است، سخت شدن ناشی از ازدیاد فیبرهای کلاژن و تخریب فیبرهای الاستیک است ولی در شریان‌های کوچکتر مانند رادیال و بازویی، سخت شدن ناشی از اختلال عملکرد عضلات صاف جدار رگ می‌باشد.

اصطلاحات Compliance, Elasticity و Stiffness همگی برای تبیین سختی شریانی به کار می‌روند و به صورت  $\Delta V/\Delta P$  محاسبه می‌شوند.

سرعت انتشار موج نبض براساس تأخیر زمانی در upstroke موج نبض بین یک حسگر پراکسیمال و یک حسگر دیستال اندازه‌گیری می‌شود. فاصله بین دو پروب را با متر اندازه‌گیری می‌کنند و سرعت انتشار نبض از روی فرمول  $v = d/t$  محاسبه می‌شود. حسگرها معمولاً یک پروب داپلر هستند که مستقیماً روی شریان قرار داده می‌شوند. اصلی‌ترین معیار اندازه‌گیری سختی شریانی در بررسی‌های بالینی سرعت انتشار نبض از شریان کاروتید تا شریان فمورال<sup>۶</sup> است. سرعت انتشار موج نبض، با افزایش سن سریع‌تر می‌شود (شکل ۵).

در مطالعات مختلف، سرعت انتشار موج نبض به عنوان پیشگویی کننده حوادث قلبی-عروقی شناخته شده است. بررسی فرا تحلیل ۱۵۸۷۷ نفر در پیگیری به مدت ۷/۷ سال نشان داده است که به ازای هر ۱ m/sec افزایش سرعت انتشار موج نبض میزان حوادث حاد قلبی-عروقی و مرگ و میر به ترتیب ۱۴٪ و ۱۵٪ افزایش می‌یابد [۵۷]. در واقع وضعیت ساختاری-عملکردی شریان‌ها بازتاب تأثیر عوامل خطر قلبی-عروقی است و سخت شدن شریان‌ها که از سالیان قبل از حوادث حاد قلبی-عروقی بروز می‌کند،

[۱۹،۵۰]. کاهش کلسترول سریعاً FMD را افزایش می‌دهد. دمای اتاق، سیکل قاعدگی و مصرف غذای پُرچرب، همگی روی FMD موثرند [۵۰]. اندازه‌گیری FMD، بسیار وابسته به مهارت سنجش‌گر است و بطور معمول برای غربالگری به کار نمی‌رود. از اولین تظاهرات اختلال عملکرد اندوتلیال کاهش دسترسی زیستی<sup>۱</sup> اکسید نیتریک در اثر منع فعالیت آنزیم Nitric oxide synthase است. FMD پیشگویی کننده حوادث ناگوار قلبی عروقی در آینده است [۵۳]. نشان داده شده است که  $FMD < 10\%$  با خطر بالای حوادث حاد کرونری در ۵ سال آینده همراهی دارد [۵۴]. در ۱۳۱ بیمار مبتلا به آترواسکلروز شریان‌های اندام‌ها، نشان داده شده که FMD و ABI هر دو بطور مستقل پیشگویی کننده حوادث قلبی-عروقی حاد در آینده می‌باشند [۵۵]، بطوری که در بیمارانی که هم FMD و هم ABI پایین‌تر از سطح Median داشتند خطر نسبی وقوع نقاط پایانی<sup>۲</sup> ۱۳ برابر بیشتر بود [۵۵].

**۶. اندازه‌گیری جرم و ضخامت دیواره بطن چپ با اکوکاردیوگرافی: فعال شدن سیستم رنین-آنژیوتنسن** در اثر افزایش فشار خون، منجر به هیپرتروفی میوکارد و فیروز بینابینی می‌شود. آنژیوتنسن خود یک فاکتور رشد قوی برای میوکارد است. اگرچه هیپرتروفی میوکارد برای کاستن از استرس جداری<sup>۳</sup> در پاسخ به افزایش فشار خون روی می‌دهد، خود به تنهایی پیش‌آگهی شومی برای میزان بالای وقوع حوادث ناگوار قلبی عروقی در آینده است. نتایج مطالعه فرامینگهام در ۳۲۲۰ نفر نشان داد که خطر نسبی حوادث حاد قلبی-عروقی به ازای هر ۵۰ گرم در متر افزایش جرم بطن چپ در مردان ۱/۴۹ برابر و در زنان ۱/۵۷ برابر می‌شود [۵۶].

**۷. اندازه‌گیری سختی شریانی و سرعت انتشار موج نبض؛** تغییرات ساختمانی و عملکردی در دیواره سرخرگ‌ها در اثر افزایش سن و عوامل خطرناک دیگر منجر به بروز آترواسکلروز شریانی و در نتیجه سختی شریانی می‌شود. سخت شدن شریان‌های بزرگ مرکزی منجر به افزایش

- 1- Bioavailability
- 2- End points
- 3- Wall stress
- 4- Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity measurement

- 5- Pulse Pressure
- 6- Carotid femoral PWV

۲/۵ نشان دهنده پیامد موفق آنژیوپلاستی می‌باشد [۶۴]. با توجه به این که جریان خون متناسب با توان ۴ شعاع تغییر می‌کند، افزایش کمی در شعاع می‌تواند منجر به افزایش قابل توجه ذخیره جریان کرونری شود. از این روش در آینده برای غربالگری بیماری‌های عروق کرونر یا پیشگویی حوادث کرونر آینده استفاده خواهد شد.

در مجموع، اهمیت بررسی و مطالعه آترواسکلروز پیش بالینی در جوامع فوق‌العاده زیاد است چرا که می‌دانیم درمان تهاجمی و جامع عوامل خطرزا به صورت طبی دارای اثربخشی معادل آنژیوپلاستی با استنت در افراد مبتلا به بیماری عروق کرونر پایدار است (مطالعه CORNAGE). بیش از دو دهه است که از نشانگرهای جایگزین<sup>۴</sup> آترواسکلروز، به عنوان نقاط پایان میانی<sup>۵</sup> که می‌توانند بیماری را قبل از وقوع حوادث ناگوار حاد تشخیص دهند، استفاده می‌شود. کاربرد دیگر آنها پایش تأثیر درمان در جلوگیری از پیشرفت آترواسکلروز است. اجماع خبرگان ACC در سال ۲۰۰۶ توصیه کرد که در افراد گروه با خطر متوسط بر مبنای امتیاز خطر فرامینگهام، یا در صورتی که افراد بدون علامت با سابقه فامیلی قوی و امتیاز خطر فرامینگهام ۱۰ ساله  $\geq 20\%$  باشند، اندازه‌گیری امتیاز کلسیم<sup>۶</sup> صورت گیرد.

هزینه- اثربخشی این روش‌ها در غربالگری افراد در سطح جامعه در مطالعات بزرگی نظیر SHAPE<sup>۷</sup> مورد ارزیابی قرار گرفته است. نقوی و همکارانش در این مطالعه قویاً توصیه می‌کنند که افراد بدون علامت در معرض خطر بیماری‌های عروق کرونر (مردان در سنین ۷۵-۴۵ سال و زنان در سنین ۷۵-۵۵ سال) تحت ارزیابی‌های آترواسکلروز پیش‌بالینی به منظور تشخیص افراد در معرض خطر بالای حوادث ایسکمیک حاد قرار گیرند [۶۵].

گرچه در مطالعه مروری فوق‌الذکر غربالگری وسیع افراد در جامعه توصیه شده، ولی این مسئله هنوز مورد تأیید انجمن‌های علمی قلب و عروق قرار نگرفته است؛ حال سوال این است که چه افرادی باید با این روش‌ها مورد

می‌تواند نشانگر خوبی برای شروع سریع‌تر و موثرتر اقدامات پیشگیرانه اولیه باشد. به عنوان مثال در درمان پرفشاری خون، هدف صرفاً کنترل فشار خون نیست بلکه در کنار آن بهبود خواص کشسانی شریان از اهداف مهم است. مطالعات نشان داده‌اند که داروهای مهارکننده ACE و Angiotensin Receptor Blocker علاوه بر کنترل فشار خون، قابلیت ارتجاع شریانی را نیز بهبود می‌بخشند [۵۷،۵۸] و باعث کاهش بروز حوادث قلبی عروقی مانند سکته مغزی در آینده می‌شوند [۵۸،۵۹]. سختی شریانی در دستورالعمل انجمن فشار خون اروپا، جزء لاینفک تشخیص و درمان پرفشاری خون شناخته شده است [۶۰].

۸. *ارزیابی (CFR) Coronary Flow Reserve*. مفهوم ذخیره جریان کرونری (CFR) اولین بار بوسیله Gould و Lipscomb در سال ۱۹۷۴ برای تبیین ارتباط بین شدت تنگی شریان<sup>۱</sup> و میزان جریان خون<sup>۲</sup> ارائه شد [۶۰]. این روش که با پروب داپلر اندازه‌گیری می‌شود نسبت hyperemic/basal Coronary Flow را اندازه‌گیری می‌کند [۶۱]. محققین نشان داده‌اند که در ارزیابی با این روش، جریان کرونر در نواحی دیستال شریان LAD نشانگر دقیق‌تری از intramural flow نسبت به نواحی پروکسیمال می‌باشد [۶۲]. این روش برای تشخیص تنگی داخل استنت بسیار مناسب است. مقدار جریان خون، حاصل ضرب سطح مقطع رگ در سرعت جریان خون است و با توجه به این که در حین تزریق آدنوزین که متسع‌کننده عروق کوچک قوی است سطح مقطع رگ ثابت است، افزایش جریان خون به صورت افزایش سرعت تظاهر می‌کند که با پروب داپلر از روی سینه قابل اندازه‌گیری است. مزیت این روش این است که سریع است چون که تزریق آدنوزین به میزان  $140 \mu\text{g/kg/min}$  فقط ۹۰ ثانیه طول می‌کشد. در صورتی که ذخیره جریان کرونری کمتر از ۲ باشد، حساسیت ۹۳٪ و ویژگی ۸۲٪ برای تنگی بیش از ۷۰٪ شریان LAD دارد و ذخیره جریان کرونری بزرگتر از ۲/۵، نشان دهنده تنگی غیر اهمیت‌دار است [۶۳].

DEBATE<sup>۳</sup> نشان داد که ذخیره جریان کرونری بزرگتر از

4- Surrogate Markers

5 Intermediate endpoints

6- Calcium score

7- Screening for heart attack prevention and education

1- Stenosis

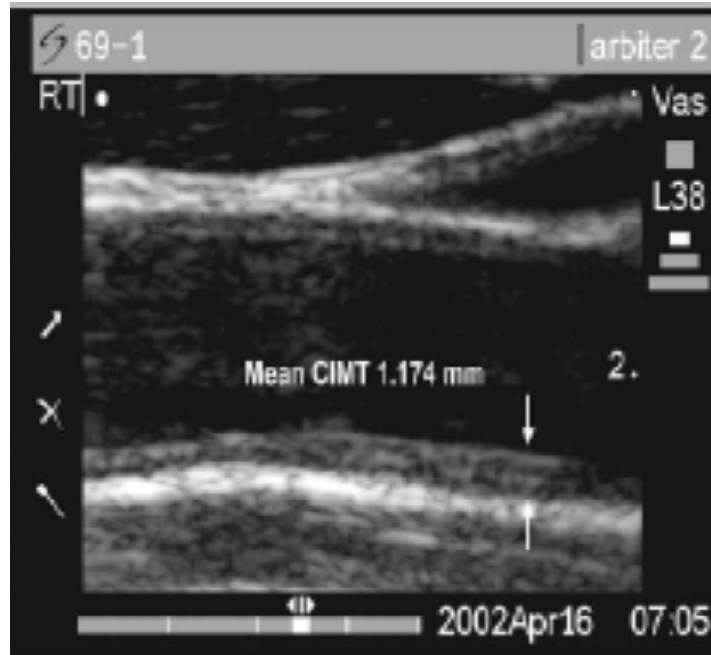
2 flow

3- Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe

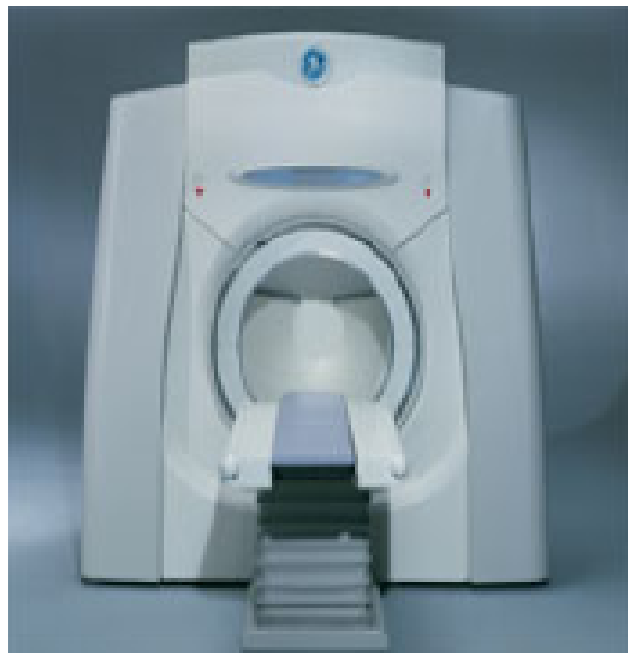
۱. ABI کمتر از ۰/۹ تشخیص دهنده بیماری شریان‌های محیطی و به عنوان معادل بیماری عروق کرونر است.
  ۲.  $CIMT \geq 1mm$  یا در بالاترین چارک
  ۳.  $CAC \geq 400$  یا بزرگتر یا مساوی صدک ۷۵
- در حضور این نقاط برش، بیمار به گروه پرخطر از لحاظ برنامه درمانی منتقل خواهد شد و اقدامات تشخیصی تکمیلی در مورد آنها صورت خواهد گرفت.

غربالگری قرار گیرند؟ گفته شده است که در افراد با خطر پائین و خطر بسیار بالا که معادل بیماری عروق کرونر هستند نباید این کار را انجام داد و باید عمدتاً از این روش‌ها در افراد با خطر متوسط (امتیاز خطر فرامینگهام بین ۶ تا ۲۰ درصد) استفاده شود.

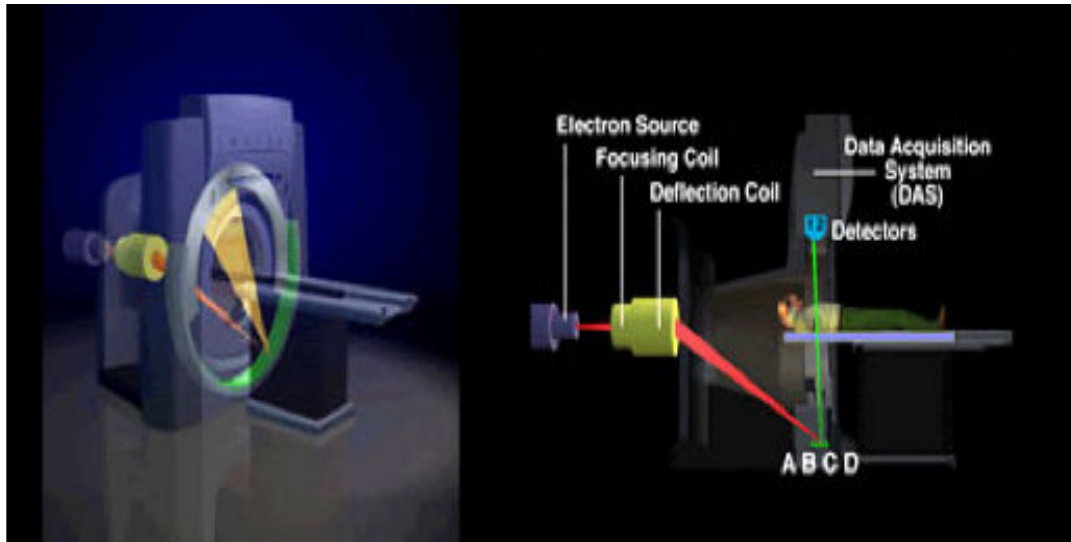
چه نتیجه‌ای در این آزمون‌ها مهم تلقی می‌شود؟



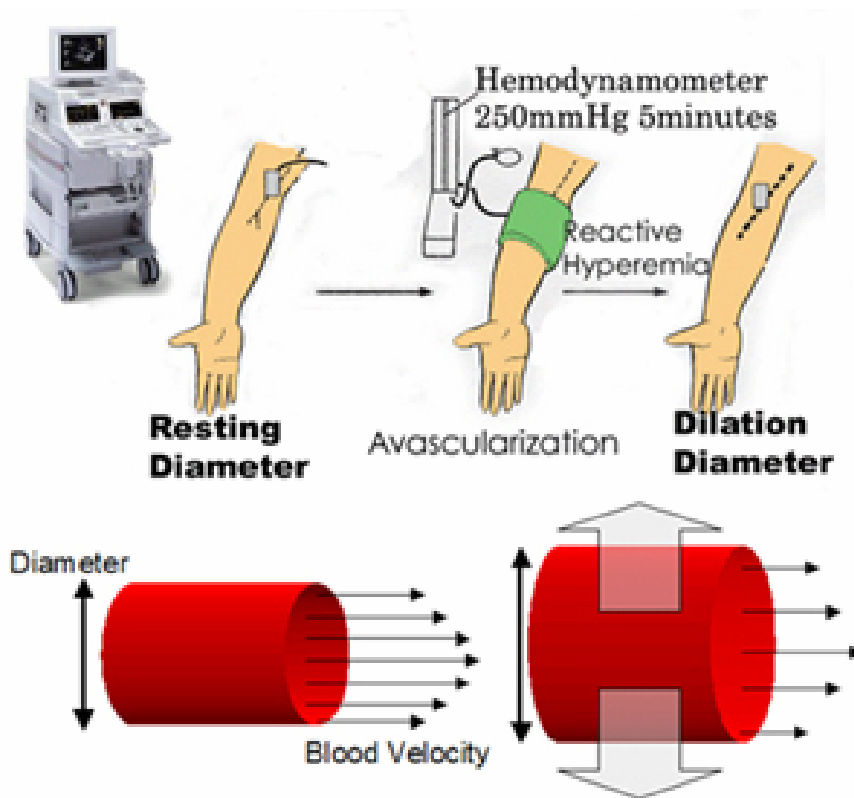
شکل ۱- تعیین ضخامت اینتیمای میڈیا با سونوگرافی B mode



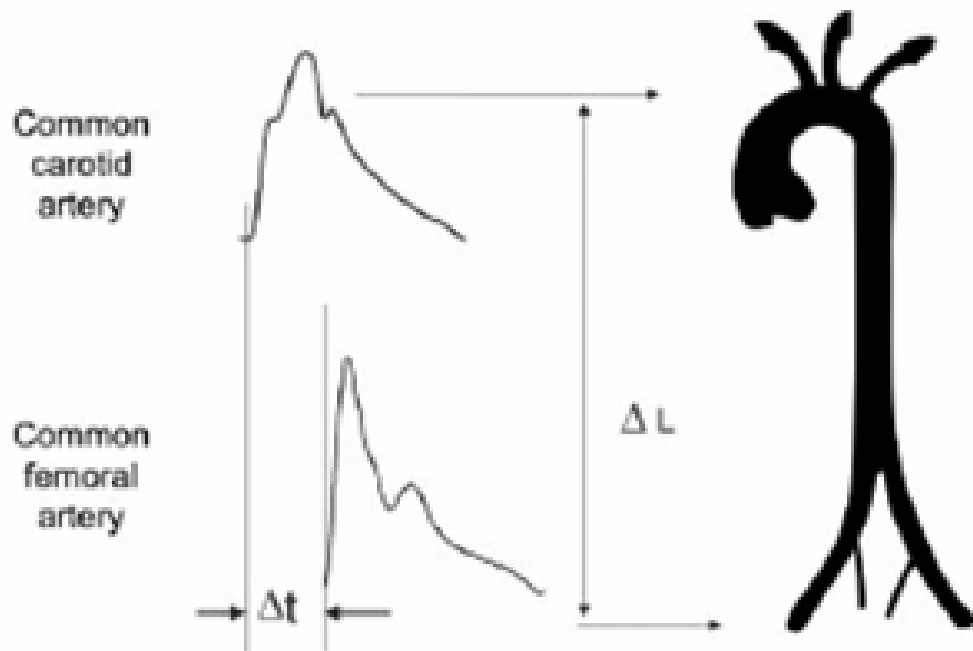
شکل ۲- دستگاه EBT Scanner



شکل ۳- در EBCT، پرتوهای الکترونی در برخورد به صفحه تنگستن به پرتوهای X تبدیل می‌شوند و پس از عبور از بدن انسان به وسیله آشکار سازهای مستقر در طرف دیگر بدن بر حسب شدت چگالی امواج ثبت می‌شوند.



شکل ۴- اندازه‌گیری FMD



شکل ۵- تعیین سختی شریانی با استفاده از محاسبه pwv

## مأخذ

- Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337(19): 1360-9.
- Lip GY, Gupta J, Khan MM, Singh SP. Recurrent myocardial infarction with angina and normal coronary arteries. *Int J Cardiol* 1995; 51(1): 65-71.
- Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS, et al. Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis* 2006; 184(1): 201-6.
- Futterman LG, Lemberg L. Fifty percent of patients with coronary artery disease do not have any of the conventional risk factors. *Am J Crit Care* 1998; 7(3): 240-4.
- Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003; 290(7): 898-904.
- Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract* 2008; 62(8): 1246-54.
- McNamara JJ, Molot MA, Stremple JF, Cutting RT. Coronary artery disease in combat casualties in Vietnam. *JAMA* 1971; 216(7): 1185-7.
- PDAY Research Group. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *JAMA* 1990; 264(23): 3018-24.
- Thijssen DH, Cable NT, Green DJ. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents. *Hypertension* 2010 Mar;55(3):e14;e15.
- Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT, Smialek J, Virmani R. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103(7): 934-40.
- American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2009 update. Dallas, TX: American Heart Association, 2009.
- Kuller L, Borhani N, Furberg C, Gardin J, Manolio T, O'Leary D, et al. Prevalence of Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Disease and association with Risk Factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164-79.
- Tabatabaei Yazdi SA, Rezaei A, Bordbar Azadi J, Hejazi A, Shakeri M. A, Karimi Shahri M. Prevalance of atherosclerosis plaque in autopsy cases with noncardiac death. *Iranian J Pathol* 2009; 3: 101-104
- Naghavi M, Abolhassani F, Pourmalek F, Lakeh M, Jafari N, Vaseghi S, Mahdavi Hezaveh N, Kazemeini H. The burden of disease and injury in Iran 2003. *Popul Health Metr* 2009 Jun 15; 7:9.
- Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major

- risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146(6): 483-94.
16. Newman AB, Naydeck B, Sutton-Tyrrell K, Edmundowicz D, Gottdiener J, Kuller LH. Coronary artery calcification in older adults with minimal clinical or subclinical cardiovascular disease. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(3): 256-63.
  17. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96(5): 1432-7.
  18. Feinstein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002; 89(5A): 31C-43C.
  19. Wong N D. Detection of subclinical atherosclerosis: implications for evaluating cardiovascular risk. *ACC Curr J Rev* 2004; 13(3): 30-35.
  20. Burke GL, Evans GW, Riley WA, Sharrett AR, Howard G, Barnes RW, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995; 26(3): 386-91.
  21. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115(4): 459-67.
  22. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research assembly. *N Engl J Med* 1999; 340(1):14-22.
  23. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128(4): 262-9.
  24. Mancini GB, Dahlöf B, Díez J. Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers. *Circulation* 2004; 109(25 Suppl 1): IV22-30.
  25. Crouse JR 3rd, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; 92(5): 1141-7.
  26. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, et al. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1998; 98(15): 1504-9.
  27. Mannami T, Baba S, Ogata J. Strong and significant relationships between aggregation of major coronary risk factors and the acceleration of carotid atherosclerosis in the general population of a Japanese city: the Suita Study. *Arch Intern Med* 2000; 160(15): 2297-303.
  28. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297(12):1344-53.
  29. Smith S, Greenland P, Grundy S. Prevention Conference V: Beyond Secondary Prevention: Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention: *Executive Summary Circulation* 2000; 101: 111-16.
  30. O'Rourke R, Brundage B, Froelicher V, Greenland P, Grundy S, Hachamovitch R, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on Electron-Beam Computed Tomography for the Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2000; 102 (1): 126-40.
  31. Raggi P. Coronary calcium on electron beam tomography imaging as a surrogate marker of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 87(4A): 27A-34A.
  32. Shaw L, Raggi P, Schisterman E, Berman D, Callister T. Prognostic Value of Cardiac Risk Factors and Coronary Artery Calcium Screening for All-Cause Mortality *Radiology* 2003; 228: 826-33.
  33. Raggi P, Callister TQ, Shaw LJ. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 7: 1272-7.
  34. Wilson PW, Smith SC Jr, Blumenthal RS, Burke GL, Wong ND. 34th Bethesda Conference: Task force #4--How do we select patients for atherosclerosis imaging? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(11): 1898-906.
  35. Brown BG, Morse J, Zhao XQ, Cheung M, Marino E, Albers JJ. Electron-beam tomography coronary calcium scores are superior to Framingham risk variables for predicting the measured proximal stenosis burden. *Am J Cardiol* 2001; 88(2A): 23E-26E.
  36. Patel SN, Rajaram V, Pandya S, Fiedler BM, Bai CJ, Neems R, et al. Emerging, noninvasive surrogate markers of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 1: 60-8.
  37. Kathiresan S, Larson MG, Keyes MJ, Polak JF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Assessment by cardiovascular magnetic resonance, electron beam computed tomography, and carotid ultrasonography of the distribution of subclinical atherosclerosis across Framingham risk strata. *Am J Cardiol* 2007; 99(3): 310-4.
  38. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Chaplin WF, et al. Effects of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a prospective, randomized, double-blind trial with high-resolution magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(1):106-12.
  39. Hatsukami TS, Zhao XQ, Kraiss LW, Parker DL, Waterton J, Cain V, et al. Assessment of

- rosuvastatin treatment on carotid atherosclerosis in moderately hypercholesterolemic subjects using high-resolution magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 2005; 26(abstract supplement): 626, Abs P3700.
40. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286(11):1317-24.
  41. Papamichael CM, Lekakis JP, Stamatiopoulos KS, Papaioannou TG, Alevizaki MK, Cimponeriu AT, et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 86(6): 615-8.
  42. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
  43. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and Specificity of the Ankle-Brachial Index to Predict Future Cardiovascular Outcomes. A Systematic Review. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2005; 25:1463-9.
  44. Ankle Brachial Index Collaboration Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(2): 197-208.
  45. Furchgott RF. The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA* 1996; 276 (14):1186-8.
  46. Cohn JN, Quyyumi AA, Hollenberg NK, Jamerson KA. Surrogate markers for cardiovascular disease: functional markers. *Circulation* 2004; 109(25 Suppl 1): IV31-46.
  47. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 106(6): 653-8.
  48. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(5): 1235-41.
  49. Lane HA, Smith JC, Davies JS. Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2(1): 19-30.
  50. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2): 257-65.
  51. Holewijn S, de Graaf J, den Heijer M, Stalenhoef AFH. Endothelial dysfunction as measured by flow mediated dilatation (FMD) in cardiovascular risk assessment. *Artery Research* 2007; 1(2): 66.
  52. Hashimoto M, Kozaki K, Eto M, Akishita M, Ako J, Iijima K, et al. Association of coronary risk factors and endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery. *Hypertens Res* 2000; 23: 233-8.
  53. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104(22): 2673-8.
  54. Neunteufl T, Heher S, Katzenschlager R, Wöfl G, Kostner K, Maurer G, et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2000; 86(2): 207-10.
  55. Brevetti G, Silvestro A, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk prediction in peripheral arterial disease: additive value of flow-mediated dilation to ankle-brachial pressure index, *Circulation* 2003; 108: 2093-8.
  56. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322(22): 1561-6.
  57. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(13): 1318-27.
  58. Mahmud A, Feely A. Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonist is comparable with and additive to ACE inhibition. *Am J Hypertens* 2002; 15(4): 321-5.
  59. Weber T, Eber B, Auer J. Aspirin, ACE inhibitors and arterial stiffness. *Eur J Heart Fail* 2004; 6(1): 117-8.
  60. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25(9): 1751-62.
  61. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974; 34: 48-55.
  62. Voci P, Pizzuto F, Romeo F. Coronary flow: a new asset for the echo lab? *Eur Heart J* 2004; 25(21): 1867-79.
  63. Caiati C, Zedda N, Montaldo C, Montisci R, Iliceto S. Contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler with adenosine. A noninvasive, rapid and effective method for

- coronary flow reserve assessment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 122-30.
64. Serruys PW, di Mario C, Piek J, Schroeder E, Vrints C, Probst P, et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE Study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation* 1997; 96(10): 3369-77.
65. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006 17; 98(2A): 2H-15H. Epub.